

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835
(43)Date of publication of application : 17.09.1977

(51)Int.CI. A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24

(21)Application number : 51-026779 (71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND
(22)Date of filing : 11.03.1976 (72)Inventor : UMEZAWA HAMAO
TAKEUCHI TOMIO
TAKAMATSU AKIRA
MORI TOSHIAKI

(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開

昭52-110835

⑪Int. Cl ²	識別記号	⑫日本分類	序内整理番号
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432-44
	ABF	30 G 128.11	7432-44
A 61 K 31/19	ABC	30 G 128.121	7432-44
	ABF	30 G 127.1	7432-44
A 61 K 31/22	ABC	30 H 211	5727-44
	ABF	30 H 23	5727-44
A 61 K 31/24	ABC		
	ABF		

⑬公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

⑭ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

⑮特 願 昭51-26779

⑯出 願 昭51(1976)3月11日

⑰發明者 梅沢浜夫
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

⑱發明者 竹内富雄

東京都品川区東五反田5-1-

11

⑲出願人 財団法人微生物化学研究会
東京都品川区上大崎3丁目14番23号

⑳代理人 弁理士 矢野武 外1名
最終頁に続く

発明の名稱 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

特許請求の範囲

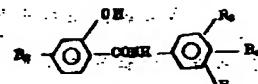
2 次の一般式



〔式中、R₁は水酸基、又は-O-O-X (Xは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R₂は水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、又は低級換級アルキル基を示す。R₃及びR₄は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R₄は2'位又は4'位のいずれかに置換した水酸基又は低級アルキル基、-O-O-X (Xは低級アルキル基又はフェニル基を示す)で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する標記の薬用成分の免疫疾患治療剤。Xは上記で示すものと同じ意味をもつ。〕又は-
-O-OH,OOOH又示す〕で置換されるベンズアニリ

ド誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な標用性体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

2 次の一級式

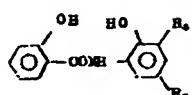


〔文字、R₁は水素原子、ヘロゲン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R₂及びR₃は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R₄は水酸基、低級アルキル基又はフェニル基を示す〕で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する標記の薬用成分の免疫疾患治療剤。Xは上記で示すものと同じ意味をもつ。〕又は-
-O-OH,OOOH又示す〕で置換されるベンズアニリ

特開昭52-110835(2)

ベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

6 次式



(式中、R₄及びR₅は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す)で表わされるベンメアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

5 3', 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

15 免疫疾患治療用が自己免疫疾患治療用である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

16 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

17 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する空剤である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

18 発明の詳細を説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンメアニリド誘導体を含む免疫疾患治療用に例し、

19 著しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の與する炎症疾患に対し、治療効果を有するベンメアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療用に関するもの。

20 本発明者らは先にベンメアニリド系化合物のうち、ヒステジン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃潰瘍抑制、抗炎症、解熱等の治療用として有効

2 免疫疾患治療用が多発性硬化症(MS)治療用である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

3 免疫疾患治療用が皮膚アレルギー治療用である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

4 皮膚アレルギー治療用が接触性アレルギー治療用である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

10 投与単位形態あたりの投与量が10~50mgである特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

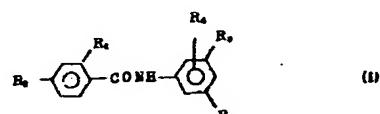
11 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

12 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

13 製剤の投与形態が注射用である特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療用。

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-37585, 48-19899, 48-44922, 48-45990, 48-72451, 48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンメアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の二式由



(式中、R₄は水素基、又は-O-C(=O)-R₁ (R₁は低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R₅は水素原子、又は低級アルキル基、フェニル基低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。R₁及びR₂は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示し、R₃は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は-O-C(=O)-R₁ (R₁は上記で示すものと

同じ意味をもつ）、又は-0-0H₂000Hを示す）で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、種々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、各種手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスフアミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の抑制作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイシン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生物質が知られているが、それらの作用は主として非特異性抗体である。又対炎症的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期投与では重篤な副作用が認められるため長期の投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患抑制剤の特徴成分である一般式Ⅳで示される化合物は、これら公知のものと異なりその作用は細胞毒性にあつくもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患等に自己免疫疾患を抱有する薬物の活性物質として極めて有用であり、本発明剤は活性成分として上記一般式Ⅳで示されるベンズアニリド誘導体の1種又は2種以上に當用の不活性な薬用高分子を加え又は加えない複合物である。

一般式Ⅳで示される化合物の薬理作用は以下の実験結果から明らかにされた。

<実験試験>

本発明の化合物の過延遲アレルギー反応に対する抑制効果は、例えは Lagrange [Lagrange, P-B. et al. J. Exp. Med. 137, 528 (1974)] の方法により、SRBCをアジュバントなしにマウス脛筋足底に皮下注射して免疫した後、4日後（即ち投与）に抗原SRBCを接種して誘発される足底腫脹を24時間後にて測定し、免疫時（day 0）と同一時間に又は前免疫時（day -4）と同一時間に化合物Ⅳを投与

したときの腫脹の程度を比較することにより認められる。この結果は表1の如くである。

例えば、第1回 SRBC接種により誘発される過延遲アレルギー反応に対する化合物Ⅳの効果を示し、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は前免疫時にかける投与結果を、左に脛筋内注射、右に皮下投与の結果を示す。第1回に示した様に前免疫時（day -4）に化合物Ⅳを投与したものは脛筋及び皮下のいずれの投与でも足底腫脹が抑止され、特に1~2mg/マウス(50~100mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時（day 0）に投与したものではその抑制は弱いか、又は殆んどみられない。

一般式Ⅳで示される主なる化合物についてその

1mg/マウスを免疫時及び前免疫時に脛筋内投与したときの脛筋腫脹の抑制率を第2表に示す。

なお、本表には後述するT免疫体産生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過延遲アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消炎効果によるものでないことは、カラダムン浮遊に対し強い抑制効果を示すクスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物、マウスを投与した場合、上記過延遲アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプチド、ナセостチアン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことから明らかである。

図1表 一般式(1)で示された化合物の免疫活性に対する抑制効果

化合物	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	免疫活性		生御蟹作用
						活性抑制作用	1次抗体活性	
23	OH	H	Cl	2'-OMe	H	-	-	+
24	OH	P	Cl	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
25	OCOCH ₃	H	Cl	2'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
26	OH	P	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
27	OH	P	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
28	OCOCH ₃	H	P	H	4'-OMe, CH ₃	-	-	+
29	OH	Cl	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
30	OH	ClP	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
31	OH	P	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+
32	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+

活性
抑制率
活性
率

10~25%
21~50%
50~75%
75%以上

化合物	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	免疫活性		生御蟹作用
						活性抑制作用	1次抗体活性	
1	OH	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
2	OH	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
3	OH	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
4	OCOCH ₃ , CH ₃	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
5	OCOCH ₃ , CH ₃	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
6	OCOCH ₃ , CH ₃	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
7	OCOCH ₃ , CH ₃	H	Cl	2'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+

化合物	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	免疫活性		生御蟹作用
						活性抑制作用	1次抗体活性	
8	OCOCH ₃	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
9	OH	H	P	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	+
10	OH	H	P	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	+
11	OH	Cl	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
12	OH	H	Br	4'-OMe, CH ₃	Br	-	-	+
13	OH	H	Br	2'-OMe, CH ₃	Br	-	-	+
14	OH	Br	Br	4'-OMe, CH ₃	Br	-	-	+
15	OCOCH ₃ , CH ₃	H	Br	2'-OMe, CH ₃	Br	-	-	+
16	OH	Br	Br	4'-OMe, CH ₃	Br	-	-	+
17	OH	H	P	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
18	OH	Cl	Cl	4'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
19	OH	Cl	Cl	2'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
20	OH	H	Cl	2'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
21	OH	H	ND ₂	2'-OMe, CH ₃	Cl	-	-	+
22	OH	H	Cl	4'-OMe, CH ₃	H	-	-	+

更に、本発明による化合物の免疫疾患に対する効果は実験的アレルギー性胸骨腫瘍(BAB)に対する細胞を免疫抑制及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約500gのモルモットに胸骨腫瘍成分である雄蕊性蛋白(BP)を肺起抗原としてFreundの完全アシ・ペンドと共に接種すると、毎日日換より細胞を体重減少と肺腫瘍状を経て死亡するが、BP抗原接種後5日目より21日目まで化合物-1を10mg/モルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く効果せず、他の4例は15~16日目より肺腫瘍をきたしたが間もなく肺腫瘍状は消失し、化合物-1の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

この結果を図2圖に示す。

図2圖はモルモットのBABに対する化合物-1の免疫抑制効果を示す圖であり、図中○點打痕マヒ、◎両側脱マヒ、●両眼にも及ぶマヒ、◎肺死状態、●死亡。PCAはフロインドの完全アシ。

バンド (Freund's Complete Adjuvant) BP 級塗基性蛋白を示す。

又、ジエトロクロルベンゼン (DEOB) によって誘起されるモルモットの多形アレルギー反応は、
誘発時に化合物-1を投与することにより有意に抑制される。

モルモットの耳或皮膚面に 10% DEOB アセトン溶液 0.1ml を塗布して感作し、14日後にはモルモットの脚部を剃毛した後、0.1% DEOB アセトン溶液を塗布すると、24時間後に感作部位に紅斑を発現、及び細胞が死われる。

誘発前 48, 24 及び 8 時間前に化合物-1をそれぞれ 10mg/kg を腹腔内投与し、誘発後 24 時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。

その結果を第 2 表に示す。

第 2 表 DEOB に対する接種アレルギー抑制効果

化合物名	皮膚反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱毛をともなう強烈
++ 明らかな発赤と輕度の脱毛
+ 軽い発赤
± 点在する発赤
- 変化なし

又、体液性抗体の調与する脚部アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、免疫時又は誘発時に上記一般式山で示される活性物質を投与するとき、アナフィラキシーショック症状の強い死因が認められる。即ち、角白アルブミン 100mg を Freund 完全アジュバンドと混和し、均一な懸濁液として ddY 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後に以下の試験に供した。

この方法によって感作されたマウスは、角白ア

ルブミン 100mg を腹腔内に投与すると、75~80 分後にショックを起こして死亡する。

第 3 表は化合物-1を免疫時に投与した場合のショック抑制効果を調べ、その結果を示したものである。

第 3 表は代表的な化合物について誘発時に投与した場合の結果を示す。

第 3 表 マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	動物					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV	SV
1.00mg/マウス	22	23	30	SV	SV	SV
対照区	16	25	27	30	33	37

(注) 化合物-1を免疫時に腹腔内投与

化合物名	動物				
	1	2	3	4	5
-3	SV	SV	SV	SV	SV
-2	18	15	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV
対照区	15	18	18	30	SV

注) 化合物を誘発前 5 及び 0.5 時間に 1mg/マウス 腹腔内投与。SV はショック後生存したマウス 数字はショック抑制率。死亡までの時間値を示す。

第 3 表及び図に示す様に、対照群がいずれも誘発注射後には強いショック症状を示して死亡するのに對し、一般式山の化合物を投与したものはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式山で示される化合物はモルモットを用いた皮内アフターテスト (PAO) の抑制作用を示す。即ち、角白アルブミンと Freund 完全アジュバンドを混合したものと無混してモルモットを免疫し、得られた抗血清を用いて PAO 反応に対する化合物-1 の作用を検討した。各物質の抗血清を 1/1000 倍でモルモット皮内に接種し、同時に 10mg/kg の化合物-1 を腹腔内に投与した。4 時間後、5% の角白アルブミンとエヴァンスブルー染液を腹腔内に注射し、30 分後抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。11-1 の青色

特開昭52-110835(6)

度を示す抗血清の最大稀釈倍数を end point とすると、第 4 図に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したモルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 モルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照区	1060	1024	1558
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	283***		

一般式にて示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として day 系マウスに骨髄内注射して免疫を施し、同時に一般式にて表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

明らかに SRBC10⁶ 個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 10⁶, 425mg, 60625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、同様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 においては認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 (1.62×10^6 細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Mishell, Dutton (J. Immunol. 126, 423 (1967)) の方法によるマウス

脾細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は有意に減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものではないことが確認された。

第 1 図に一般式にて表わされるベンズアニリド誘導体をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

<毒 性 >

本発明の化合物の毒性は一般に基底値く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。 LD_{50} 代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

第 5 表	
化合物名	LD_{50} (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2800
7	>3000
12	1100
13	1200
15	2200
19	1800
28	1550
25	2500
27	>3000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 LD_{50} 5600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに対し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ケ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の実験試験のうち、モルモットの実験的ア

アレルギー性臓器炎症 (EAS) は自己免疫疾患の一つと考えられ、人にかかる多発性硬化症 (MS) との関連性が予想されているモデル疾患である。

6-メチルカブトブリン及びシクロフォスファミド等の公知の免疫抑制剤は中用量に近い投与量でEAS の炎症を抑制するが、投与中止後に復燃傾向を示して再燃することが知られている。

本発明の一実施例で示される化合物は、EAS に対し強い免疫抑制及び抗腫瘍効果を示し、投与中止後も再燃がみられない。また公知の免疫抑制剤の標的細胞活性をもたないため、長期の治療投与によっても蓄積を副作用をうける恐れのない化合物であって、MS 等の自己免疫疾患に対する本発明の化合物として極めて有用なものであると考えられる。

一実施例で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は豚血球の加熱溶血試験でメフェナム酸、インドメタサンと同等の能

力抑制がみられる。前述の薬理試験における化合物-1 の投与時期と抑制効果の關係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な作用に基づいて、抗作動素と抗原の結合、又は酵素的標的（マストセル等）と抗体との結合の破壊等を阻害することによるものと予想される。

EAS、その他の過延性アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過延性アレルギー反応が主たる発症の機序と考えられている自己免疫疾患、例えばリツマチ、慢性副鼻炎、クマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性腎炎、先天性溶血性貧血、慢性白血病減少症、特発性血小板減少性紫斑病、説得性多発性筋膜炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮する可能性が明らかにされた。更に、本発明によると、本発明の化合物は、本発明によると、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮革及び合成

洗剤等によって起こる過延性アレルギー及び多発性硬化症における細胞因子の抑制又は干渉にも効果を示すものである。

又、一実施例で示される化合物はそのヒスタジン脱炭酸酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、細胞の障壁膜のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、蕁麻疹、過敏性皮炎、シンスチ、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

本発明の新しい適用は、免疫学的機序によってかかる即時型及び過延性アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として前記一実施例で示されたベンズテニカルボン酸体の1種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療剤は、固体又は液体の医薬用担体と混合して調製され、経口投与又は非経口投与が可能である。経口投与用の固体組成物は圧縮錠剤、カプセル剤、散粒剤、粉末剤及びトローテ剤を包

含する。これら固体組成物を開封するには、前記一実施例で示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、糊精、ソルビト、マニitol、デンプン等の賦形カクシウム、アミロベクサン、セロロース等の载体の様を医薬用担体と混合し、必要に応じ適量を増減剤、結合剤等の補助剤を添加するとが出来る。又、カプセル剤等の場合は、又、供試水溶ナトリウム等の塩基性緩衝液を加えた服用用懸浮性液剤を施したものは、崩壊からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性溶媒を含む乳剤、散液剤、懸液剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの溶媒にあたって適量を潤滑剤、崩壊剤、甘味剤、香料、保存剤等を使用することが出来る。注射剤としては、水、生理食塩水、乳酸鉄、硫酸銅等の導電剤として硫酸銅濃度が用いられるが、本発明による化合物は一般に導電性のため、エタノール、ブ

ロビレンクリコール、もしくは生体内で発現的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジュタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はタルカミン、ヨーダルタルタルカミン、グルコサミン及びメチルタルコサミン等の糖アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用脂質体は同样に適當な酸性状粗体を加えて通常の脂質注射剤の製法により調製し、これら注射用脂質粗体は、例えば、分散剤、崩壊化剤、無毒化剤、安定化剤の如き併用の補助剤を加えて処方され、注射用脂質又は注射用脂質膏として医薬条件下に調製し、密閉アンプル又は瓶に充填される。

非経口投与用の脂質としては、注射用以外に坐剤及び軟膏剤が含まれる。前者はカオカオ、ラクリン膏、イムヘウゼン等の慣用の脂質を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の微粉末と混合して成膜され、本発明の活性物質の微粉末と混合して成膜

される。後者の溶剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、パラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、液体軟膏又は乳水ワセリン等の乳用性脂質、又はワセリン、プラスチベース等の油性脂質を用いるのが適当であり、液封した活性物質と均一に練和することにより調製される。

本発明に基づく医薬用組成物中の活性物質の含量は、使用条件に応じて変えることが出来、必要なならば所望の治療効果が得られる様な比率を組成しなければならない。投与量及び投与回数は処置される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年令及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に致死的を経過をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与又は坐剤で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

好ましくは20~500mg、毎日もしくは2~3日からに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好ましいが、必要に応じ皮下、静脈内又は開創経路による投与も採用しうる。1日当たりの投与量は20~500mgを適當で、2~3回に分割して投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びシンдром、湿疹等のアレルギー性皮膚炎の治療及び炎症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好ましくは2~10%を含む様に適當な基剤と混合したもの用い、直撃局部に施布する。

前記一般式で示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に調達することが出来る。例えば、サリチル酸誘導体のカルボキシル基を脱ヘロゲン体となし、ビリジン、3,5-ジクタメニリン又はトリエタノールアミン等の存在下に不活性基團中で所望のアニリン誘導体と結合させることにより、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、サリチル酸誘導体を脱ヘロゲン体とすること

なく三塩化鉄、又は塩化チオニル等の脱水剤存在下に直接アニリン誘導体と反応させることにより、調達することも出来る。

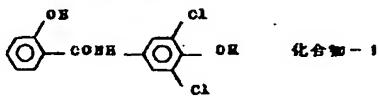
これらの反応において、サリチル酸誘導体又はその脱ヘロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好ましく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は脱ヘロゲン化物を適當な脱水剤又は脱ヘロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

[実験例1]

3', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



アセチルナリナル酸 25.5 g と塩化テオニル 10 g を加え 35°C で一夜搅拌した後、過剰の塩化テオニルを粗圧絞り去し、その残渣を 10 ml のアセトンに溶解し、アセチルナリナル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

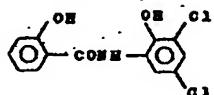
5 .を説明する。

2. メーカークルーパー・ミノフューノール 637
をアセトン 30ml に溶かし、ヒリダン-632ml を加え、
この溶液を攪拌しながら、43.8% のアセチルアリ
チル酸より調製した酸クロライドのアセトン溶液
を滴下する。反応液を減圧蒸発し、残液に無水
ナトリウムを加えて溶解し、水、ついで 1 焦炭酸水素
ナトリウムで洗浄した後、酢酸エチルを減圧蒸発し、残渣
にメタノール、2 焦炭酸水素化カリウム水溶液各
10ml を加え、数時間攪拌し、しかる後、2 焦炭酸
水素水溶液で酸性になると沈殿が析出する。アセト
ン-水系で再結することにより、³g、³-ジクル
ル-2, ジヒドロキシベンズアニラードの白色
斜状結晶 0.62g を得る。この 6.00g の結晶は 217-219

こ、収率は理論値の 78% である。

(实验例2).

5' , 5' - ジクロル - 2 , 2' - ジヒドロキシペ
ンズアニリドの製造法



化食一2

6-7411-2, 5-090027-2 178

反応液を減圧濃縮し、油状物質を²無水氯化ナトリウム乾燥³後を加熱重蒸で操作し、取アセチル化を行ったのも、塩酸酸性として生成する化合物を分離し、活性炭で脱色後、アセトン-水系で再結晶するととにより、⁴5'-ブージダロール-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの白色結晶得る。

143

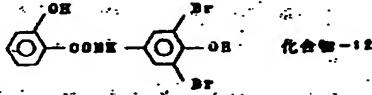
四、高
· 493

加点 222~223c

(英漢例 3)

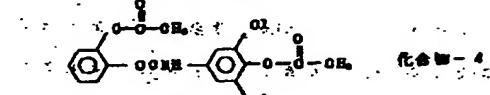
5' , 5'-ジヒドロキシ-2', 4'-ジヒドロキシベ
ンメアニリドの製造法

シメアニリドの製造法



[实验四.]

スカルピドの製造法



化合物一

2,6-ジメチロブチルアセトフェノール 849
とビリジン 422 部をアセトニン 300 ml に溶解し、アセ
タルカリナム 460 g から含酸により調製した酸
塩化物のアセトニン溶液 10 ml を滴下する。

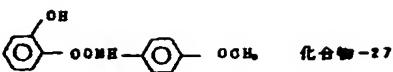
以下、実験例 1 と同様の操作により 3.5% 5'-ジ
ヒドロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアリドの
蒸留分離を試みる。

政
革
709

版 权 182~187C

〔実験例5〕

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドの製造法

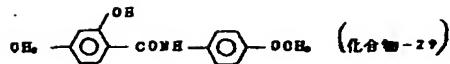


R-アニシジン 54g、ヒリシン 45g を 200ml のアセトンに溶解し、直温で搅拌下にアセチルアリテル酸よりアリテル酸から精製したアリテル酸を落下し、更に1~2時間搅拌して結合を完了する。

以下実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドが得られる。收得量 42g (收率 62%)、融点 142~143°Cである。

〔実験例6〕

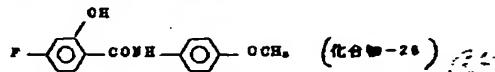
2-ヒドロキシ-4'-メチル-4'-メトキシベンズアミドの製造法



R-アニシジン 54g、ヒリシン 45g を 200ml のアセトンに溶解する。一方、R-アニシジン 52g、ジメチルアミン 51g を 100ml のアセトンに溶解し、冰浴搅拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4'-メチル-4'-メトキシベンズアミドが得られる。收得量 33g (收率 88%)、融点 185~186°Cである。

〔実験例7〕

4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドの製造法



~~4-ブロム~~-アセチルアリテル酸よりアリテル酸とし、アセトン 50ml に溶解する。次に、アセトン 125ml R-アニシジン 51.5g とジメチルアミン 45g を溶解し、前記アセトン溶液を冷却搅拌下に滴下する。更に2時間搅拌した後、アセトンを減圧留去し、2M-HClO 50ml を加え電解で一夜搅拌し、2M-HCl で pH 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-二クロロメタンから再結晶することにより目的とする4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミド 42g を得る。(收率 63%) 融点 180~185°Cである。

以下実験例として本発明の免疫疾患抑制剤の他の形態の製造例を示す。

〔II〕カプセル用

経口投与に通用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質A.I (本発明の一般式中の化合物以下同じ)と賦形剤と共に配合し

硬セラチンカプセルに充填することにより調製

しる。

A.I	5mg
乳糖	15mg
デンプン	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg / カプセル

固形剤

压縮服用は、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性試験を加えることでもできる。

A.I	100mg
Na ₂ HPO ₄	100mg
アビセル	75mg
デンプン	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

CMG 10mg / 1-tablet (5.5mg)

四 住財劑

水に溶解性の活性物質(A.I.)は、過酸を有機アミンを加えて可溶化しうるが、プロピレングリコール等のアルコール類を併用することも可能であり、この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の様な配合組成で過酸の住財劑の製法により調製しうるが該法は空気硬化をうけ、着色しやすいため塗装乾燥下に防腐剤、アンプルに充填する。

A.I. 20% (W/V)

エーテルグルカミン 50%

ベンジルアルコール 10%

重碳酸ソーダ 0.2%

住財劑用蒸留水 全量 100% 100ml～150ml

五 教育剤

ワセリン又はプラスチベース等の活性剤及び液体教育、液体教育又は液体ワセリン等の乳

特開昭52-110835 (1)

活性教育基剤に活性物質(A.I.)の液溶液を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 5% (W/V)

教育基剤 95%

六 塗・刷

カカオ脂、カララン脂、イムヘウゼンエキ等、過酸の調製技術的に使用しうる高級と活性物質(A.I.)の液溶液を均一に混合して調製する。

例えば次の様な組成で過酸の塗装の製造によって調製しうるが、各層に応じ過酸を保存剤等を加えることが出来る。

A.I. 5% (W/V)

カカオ脂 65%

さらし蜜ロウ 15%

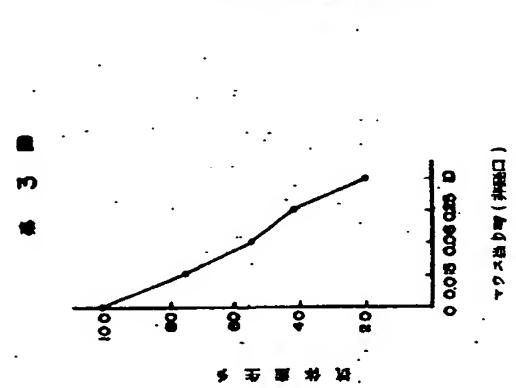
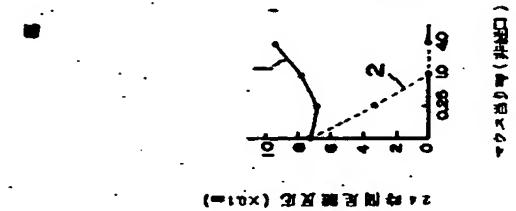
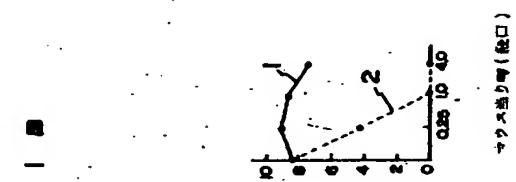
エマルゲン 5% (W/V)

本 15%

図面の簡単な説明

第1図はERGO接種により誘発される過敏症アレ

ルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響、横軸は24時間後、マウス足底腫脹 (Xcm) を示し、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の濃度(%)及び経口投与量を示す。第2図はモルモットによるEAE (免疫内アレルギー性脳脊髄炎)に対する化合物1の炎症抑制効果を示す図、図中、○は高い致死率群、◎は低致死率群、●は致死率にも及ばず群、◆は無死率群、▲は死亡を示し、POAは Freund's の完全アッセイバンドを、NPは感毒性蛋白を示す。第3図は本発明の化合物1がマウスの1次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ横軸は抗体産生の日数、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の濃度(%)を示す。



特許出願人

財團法人 生物化学研究所

代 表 人

矢 舟 伸 夫

(外:名)



特開昭52-110835(14)

第1頁の続き

◎發明者 高松旦

横浜市戸塚区俣野町1403番地 下

リームハイツ7棟206号

森俊朗

藤沢市善行3の6の6